

T S1/7

1/7/1 (Item 1 from file: 351)  
DIALOG(R)File 351:Derwent WPI  
(c) 2003 Thomson Derwent. All rts. reserv.

010524740

WPI Acc No: 1996-021693/199603

**Cosmetic or dermatological compsns. contg. phytantriol - and water-soluble surfactant, esp. for skin moisturising**

Patent Assignee: L'OREAL SA (OREA )

Inventor: BIATRY B; RIBIER A

Number of Countries: 018 Number of Patents: 013

Patent Family:

| Patent No   | Kind | Date     | Applicat No | Kind | Date     | Week   |   |
|-------------|------|----------|-------------|------|----------|--------|---|
| EP 686386   | A1   | 19951213 | EP 95401325 | A    | 19950608 | 199603 | B |
| FR 2720937  | A1   | 19951215 | FR 947031   | A    | 19940608 | 199606 |   |
| CA 2151191  | A    | 19951209 | CA 2151191  | A    | 19950607 | 199614 |   |
| BR 9502709  | A    | 19960305 | BR 952709   | A    | 19950607 | 199615 |   |
| JP 8040823  | A    | 19960213 | JP 95168001 | A    | 19950608 | 199616 |   |
| HU 73062    | T    | 19960628 | HU 951672   | A    | 19950608 | 199744 |   |
| US 5834013  | A    | 19981110 | US 95465234 | A    | 19950605 | 199901 |   |
| RU 2128502  | C1   | 19990410 | RU 95109855 | A    | 19950607 | 200024 |   |
| HU 217667   | B    | 20000328 | HU 951672   | A    | 19950608 | 200025 |   |
| EP 686386   | B1   | 20000830 | EP 95401325 | A    | 19950608 | 200042 |   |
| DE 69518581 | E    | 20001005 | DE 618581   | A    | 19950608 | 200057 |   |
|             |      |          | EP 95401325 | A    | 19950608 |        |   |
| ES 2149332  | T3   | 20001101 | EP 95401325 | A    | 19950608 | 200062 |   |
| MX 195800   | B    | 20000331 | MX 952518   | A    | 19950607 | 200123 |   |

Priority Applications (No Type Date): FR 947031 A 19940608

Cited Patents: 01Jnl.Ref; JP 4069316; WO 8402076; WO 9306921

Patent Details:

| Patent No  | Kind | Lan | Pg | Main IPC     | Filing Notes                   |
|--|------|-----|----|--------------|--------------------------------|
| EP 686386  | A1   | F   | 13 | A61K-007/00  |                                |
| Designated States (Regional): AT BE CH DE ES FR GB IT LI NL SE |      |     |    |              |                                |
| FR 2720937   | A1   |     | 18 | A61K-031/045 |                                |
| CA 2151191   | A    | F   |    | A61K-007/48  |                                |
| BR 9502709   | A    |     |    | A61K-007/48  |                                |
| JP 8040823   | A    |     | 9  | A61K-007/00  |                                |
| HU 73062   | T    |     |    | A61K-007/48  |                                |
| US 5834013   | A    |     |    | A61K-009/127 |                                |
| RU 2128502   | C1   |     |    | A61K-009/10  |                                |
| HU 217667  | B    |     |    | A61K-007/48  | Previous Publ. patent HU 73062 |
| EP 686386  | B1   | F   |    | A61K-007/00  |                                |
| Designated States (Regional): AT BE CH DE ES FR GB IT LI NL SE |      |     |    |              |                                |
| DE 69518581  | E    |     |    | A61K-007/00  | Based on patent EP 686386      |
| ES 2149332   | T3   |     |    | A61K-007/00  | Based on patent EP 686386      |
| MX 195800  | B    |     |    | A61K-009/127 |                                |

Abstract (Basic): EP 686386 A

Cosmetic or dermatological compsns. for topical application are aq. dispersions of cubic gel particles (i.e. with a cubic liq. crystal phase) and contain 0.1-15 wt. % phytantriol, i.e. 3,7,11,15-tetramethyl-1,2,3- hexadecanetriol (I), and 0.1-3 wt. % of a dispersant/stabiliser (II) selected from water-soluble surfactants having a satd. or unsatd. 8-22 C aliphatic chain. Also claimed is a skin moisturising process comprising applying a compsn. as above to the skin.

ADVANTAGE - The compsns. have good skin-moisturising properties and

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**

storage stability, can contain both hydrophilic and lipophilic additives without compatibility problems, and have a pleasant feel on the skin.

Dwg.0/0

Derwent Class: A96; D21; E19

International Patent Class (Main): A61K-007/00; A61K-007/48; A61K-009/10; A61K-009/127; A61K-031/045

International Patent Class (Additional): A61K-009/10

?

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**



⑫

**DEMANDE DE BREVET EUROPEEN**

⑳ Numéro de dépôt : **95401325.6**

⑤① Int. Cl.<sup>6</sup> : **A61K 7/00, A61K 7/48**

㉔ Date de dépôt : **08.06.95**

③① Priorité : **08.06.94 FR 9407031**

④③ Date de publication de la demande :  
**13.12.95 Bulletin 95/50**

⑥④ Etats contractants désignés :  
**AT BE CH DE ES FR GB IT LI NL SE**

⑦① Demandeur : **L'OREAL, S.A.**  
**14, Rue Royale**  
**F-75008 Paris (FR)**

⑦② Inventeur : **Ribier, Alain**  
**5, rue Jean-Jacques Rousseau**  
**F-75001 Paris (FR)**  
Inventeur : **Biatry, Bruno**  
**22, rue Taine**  
**F-75012 Paris (FR)**

⑦④ Mandataire : **Stalla-Bourdillon, Bernard**  
**NONY & ASSOCIES,**  
**29, rue Cambacérès**  
**F-75008 Paris (FR)**

⑤④ **Composition cosmétique ou dermatologique sous forme d'une dispersion, aqueuse et stable, de particules de gel cubique à base de phytantriol et contenant un agent tensioactif à chaîne grasse en tant qu'agent dispersant et stabilisant**

⑤⑦ **Composition cosmétique ou dermatologique sous forme d'une dispersion, aqueuse et stable, de particules de gel cubique à base de 3,7,11,15-tétraméthyl 1,2,3-hexadecanetriol ou phytantriol et son utilisation pour hydrater la peau.**

Cette composition comprend essentiellement :

(a) de 0,1 à 15 % en poids de 3,7,11,15-tétraméthyl 1,2,3-hexadecanetriol par rapport au poids total de la composition, et

(b) de 0,1 à 3 % en poids d'un agent dispersant et stabilisant par rapport au poids total de la composition, ledit agent étant choisi parmi les agents tensioactifs hydrosolubles à température ambiante, contenant une chaîne grasse, saturée ou insaturée, ayant de 8 à 22 atomes de carbone.

Cette composition présente une excellente stabilité, un toucher sensoriel très satisfaisant ainsi qu'un effet hydratant et permet en outre d'y inclure des principes actifs hydrophiles et/ou lipophiles sans problème de compatibilité.

**EP 0 686 386 A1**

La présente invention a pour objet une composition cosmétique ou dermatologique à usage topique se présentant sous forme d'une dispersion, aqueuse et stable, de particules de gel cubique à base de 3,7,11,15-tétraméthyl 1,2,3-hexadecanetriol ou phytantriol et contenant un agent tensioactif hydrosoluble à chaîne grasse en tant qu'agent dispersant et stabilisant.

5 Les divers principes actifs généralement présents dans les compositions cosmétiques et dermatologiques peuvent être de nature hydrophile ou lipophile et requièrent donc des véhicules compatibles avec leur nature respective. Il est d'usage courant, lorsque l'on souhaite formuler simultanément des principes actifs hydrophiles et lipophiles, de réaliser des compositions dites biphasées, c'est-à-dire comprenant une phase aqueuse et une phase lipidique. Les exemples les plus classiques de ces types de composition sont bien entendu les émulsions 10 quelles soient de type eau-dans-l'huile ou huile-dans-l'eau. Toutefois, il est bien connu que lors de son application, l'émulsion "casse", libérant ainsi brutalement les principes actifs qu'elle contenait. Ceux-ci sont alors absorbés par la peau, leur vitesse de pénétration variant considérablement selon leur nature. Ainsi, les émulsions paraissent être un véhicule peu satisfaisant lorsque l'on souhaite la présence simultanée de principes actifs de nature différente dans au moins une couche déterminée de la peau, en particulier en vue de 15 l'obtention d'un effet de synergie entre les différents principes actifs.

Dans US 5.151.272, il a été décrit des compositions et en particulier des gels à libération contrôlée, notamment transdermique, de principes actifs. De telles compositions se présentent sous forme de phase cristal liquide, notamment cubique, constituée d'un mélange d'eau, de monooléine et éventuellement associée à de la phosphatidylcholine.

20 Les phases cubiques se présentent généralement sous forme de gels transparents, visqueux et isotropes en lumière polarisée. Elles sont organisées d'une manière bipolaire en domaines hydrophiles et lipophiles distincts, en contact étroit et formant un réseau tridimensionnel thermodynamiquement stable. Une telle organisation a été décrite notamment dans "La Recherche, vol. 23, pp. 306-315, Mars 1992" et dans "Lipid Technology, vol. 2, n° 2, pp. 42-45, Avril 1990". Selon l'arrangement des domaines hydrophile et lipophile, la phase 25 cubique est dite de type normal ou inverse. Le terme de gel cubique utilisé dans la présente invention regroupe bien entendu les différents types de phase cubique.

Il a également été décrit dans JP 92-69316, l'obtention de gels aqueux transparents à partir de phytantriol et d'eau.

30 Cependant, ces compositions sous forme de gel ayant une structure phase cristal liquide cubique présentent une forte viscosité ainsi qu'un toucher collant, rêche et poisseux et donc des caractéristiques sensorielles peu satisfaisantes.

Il a été décrit dans WO 93/06921, des dispersions de particules constituées d'une phase interne non lamellaire sous forme de phase cristal liquide cubique ou hexagonale ou de phase cristal liquide L3 et d'une phase 35 externe, lamellaire, cristal liquide ou L3. Une telle structure est obtenue par association de monooléine et d'eau ou de monooléine, de phosphatidylcholine et d'eau pour former une phase cristal liquide homogène qui est ensuite fragmentée, en présence d'un solvant et généralement d'un agent tensioactif tel que notamment des polymères blocs amphiphiles comme les Poloxamers encore appelés Pluronic, pour former une dispersion de particules.

40 Toutefois, ces dispersions présentent un inconvénient majeur à savoir leur manque de stabilité. En effet, on a constaté l'apparition de cristaux lorsque la dispersion était conservée à basse température (+4°C). Ce phénomène matérialise la perte de la structure, cubique et continue, des particules, et donc la perte des propriétés de séquestration/libération attendues de ces dispersions.

On a maintenant constaté de façon surprenante et inattendue qu'il était possible d'obtenir des compositions cosmétiques ou dermatologiques stables contenant, sous forme dispersée des particules de gel cubique, 45 présentant à la fois des domaines hydrophile et lipophile permettant d'y inclure des principes actifs hydrophiles et lipophiles, celles-ci ayant un réseau de mailles réduites et contrôlables permettant de moduler la disponibilité des principes actifs séquestrés. Ces compositions constituent donc un support idéal pour des principes actifs de polarités opposées et incompatibles ou d'activités complémentaires voire synergiques. Ces compositions présentent non seulement une excellente stabilité mais également un toucher sensoriel très satisfaisant, et 50 sont obtenues en dispersant dans un milieu aqueux des particules de gel cubique à base de phytantriol en présence d'au moins un agent tensioactif hydrosoluble à chaîne grasse.

La présente invention a donc pour objet une composition cosmétique ou dermatologique, à usage topique, sous forme d'une dispersion, aqueuse et stable, de particules de gel cubique à base de phytantriol comprenant :

- 55 (a) de 0,1 à 15 % en poids de 3,7,11,15-tétraméthyl 1,2,3-hexadecanetriol ou phytantriol par rapport au poids total de la composition, et  
(b) de 0,1 à 3 % en poids d'un agent dispersant et stabilisant par rapport au poids total de la composition, ledit agent étant choisi parmi les agents tensioactifs hydrosolubles à température ambiante, contenant une

chaîne grasse, saturée ou insaturée, linéaire ou ramifiée, ayant de 8 à 22 atomes de carbone.

Selon un mode de réalisation préféré des compositions aqueuses selon l'invention, la proportion en phytantriol est comprise entre 0,5 et 10 % en poids par rapport au poids total de la composition.

De préférence, le rapport pondéral entre le phytantriol et ledit agent dispersant et stabilisant tel que défini précédemment est compris entre 1 et 200, et de façon particulièrement préférée, entre 2 et 50.

Le phytantriol est un composé connu qui est notamment commercialisé sous la dénomination de "Phytantriol-63926"® par la Société Roche.

L'agent dispersant et stabilisant tel que défini précédemment est de préférence choisi parmi :

- (1) les alkyl ou alcényl éthers ou esters de polyol,
- (2) les amino-acides N-acylés et leurs dérivés et les peptides N-acylés par un radical alkyle ou alcényle, et leurs sels,
- (3) les alkyl ou alcényl éthers ou esters sulfates, leurs dérivés et leurs sels,
- (4) les alkyl ou alcényl éthers ou esters gras polyoxyéthylénés,
- (5) les acides alkyl ou alcényl carboxyliques polyoxyéthylénés et leurs sels,
- (6) les N-alkyl ou alcényl bétaïnes,
- (7) les alkyl ou alcényl triméthylammonium et leurs sels, et
- (8) leurs mélanges.

Dans les composés ci-dessus énumérés, les radicaux alkyle et alcényle ont de 8 à 22 atomes de carbone et peuvent se présenter sous forme de mélanges.

#### 1- Alkyl ou alcényl éthers ou esters de polyol

Parmi ceux-ci, on peut citer notamment les alkyl ou alcényl esters de sorbitan polyoxyéthylénés par au moins 20 motifs d'oxyde d'éthylène tels que le palmitate de sorbitan 20 OE ou Polysorbate 40 commercialisé sous la dénomination de "Montanox 40 DF"® par la Société Seppic, et le laurate de sorbitan 20 OE ou Polysorbate 20 commercialisé sous la dénomination de "Tween 20"® par la Société ICI.

Dans ce groupe, on peut également citer les alkyl ou alcényl esters de polyglycérol comportant au moins 10 motifs dérivés du glycérol, oxyéthylénés ou non, tels que le polyglycéryl-10 laurate commercialisé sous la dénomination de "Decaglyn 1-L"® par la Société Nikko Chemicals.

On peut encore citer les alkyl ou alcényl éthers ou esters de mono ou polysaccharides tels que ceux dérivant du glucose, du fructose, du galactose, du maltose ou du lactose et notamment les monoesters en 1- et 6- du D-fructose, du décylglucose et du décylpolyglucose.

#### 2- Amino-acides N-acylés et leurs dérivés et les peptides N-acylés par un radical alkyle ou alcényle et leurs sels

Parmi ceux-ci, on utilise de préférence ceux pour lesquels le radical alkyle ou alcényle a au moins 12 atomes de carbone.

Par amino-acides, on entend selon l'invention les  $\alpha$ ,  $\beta$  ou  $\gamma$ -amino-acides. Comme sels d'amino-acides N-acylés, on peut citer par exemple ceux de glutamate N-acylé tels que le cocoyl glutamate de monosodium, le lauroyl glutamate de monosodium, l'alcoyl C<sub>14</sub>-C<sub>20</sub> glutamate de disodium (le radical alcoyle C<sub>14</sub>-C<sub>20</sub> dérivant du suif hydrogéné), commercialisés respectivement sous les dénominations de "Acylglutamate CS-11"®, de "Acylglutamate LS-11"® et de "Acylglutamate HS-21"® par la Société Ajinomoto.

On peut encore citer les lysines N-acylées telles que la lauroyl lysine commercialisée sous la dénomination de "Amihope LL"® par la Société Ajinomoto.

Les dérivés d'amino-acides N-acylés et leurs sels sont de préférence les sarcosinates N-acylés tels que le lauroyl sarcosinate de sodium commercialisé sous la dénomination de "Oramix L30"® par la Société Seppic, le myristoyl sarcosinate de sodium et le palmitoyl sarcosinate de sodium commercialisés respectivement sous les dénominations de "Nikkol Sarcosinate MN"® et de "Nikkol Sarcosinate PN"®, par la Société Nikko Chemicals.

Parmi les peptides N-acylés on peut citer ceux dérivés de tout ou partie du collagène ou de la kératine tels que le lauroyl collagène de sodium et la palmitoyl kératine commercialisés sous les dénominations de "Proteol B 30"® et de "Lipacide PK"® par la Société Seppic.

#### 3- Alkyl ou alcényl éthers ou esters sulfates, leurs dérivés et leurs sels

Parmi ceux-ci, on utilise de préférence ceux pour lesquels le radical alkyle ou alcényle a au moins 12 atomes de carbone.

Parmi les alkyl ou alcényl éthers sulfates, on utilise de préférence les sels d'alkyl éther sulfate et notamment le lauryléther sulfate de sodium.

Parmi les alkyl ou alcényl esters sulfatés, on peut citer par exemple les esters de l'acide iséthionique ainsi que ses sels et notamment le cocoyl iséthionate de sodium commercialisé sous la dénomination de "Gerocon AC 78®" par la Société Rhône Poulenc.

#### 4- Alkyl ou alcényl éthers ou esters gras polyoxyéthylénés

Parmi ceux-ci, on utilise de préférence ceux pour lesquels le radical alkyle ou alcényle a au moins 12 atomes de carbone. Ceux particulièrement préférés ont au moins 20 motifs d'oxyde d'éthylène tels que par exemple le PEG-20 stéarate, le laureth-23, l'oleth-20 et le PEG-25 phytostérol.

#### 5- Acides alkyl ou alcényl carboxyliques polyoxyéthylénés et leurs sels

Parmi ceux-ci, on utilise de préférence ceux comportant au moins 10 motifs d'oxyde d'éthylène tels que par exemple l'acide laureth-10 carboxylique et l'acide oleth-10 carboxylique.

#### 6- N-alkyl ou alcényl bétaines

Parmi celles-ci, on utilise de préférence celles pour lesquelles le radical alkyle ou alcényle a au moins 12 atomes de carbone telles que par exemple la lauryl amidopropyl bétaine et l'oléyl amidopropyl bétaine.

#### 7- Alkyl ou alcényl triméthylammonium et leurs sels

Parmi ceux-ci, on utilise de préférence ceux pour lesquels le radical alkyle ou alcényle a au moins 12 atomes de carbone. Comme sels on utilise de préférence les bromures et chlorures tels que le chlorure de cocyltriméthylammonium et le bromure de cétyltriméthylammonium.

Les compositions cosmétiques ou dermatologiques sous forme de dispersion selon l'invention ont un pH généralement compris entre 5 et 8 et de préférence compris entre 6 et 7.

Les compositions selon l'invention sont stables et peuvent être conservées pendant 2 mois à une température comprise entre 4 et 45°C, sans présenter aucune variation d'aspect macroscopique ni microscopique, ni de couleur, ni d'odeur.

Selon un mode de réalisation particulier des compositions selon l'invention, les particules de gel cubique comprennent en outre de 0,0005 % à 5 % en poids et de préférence de 0,001 % à 2 % en poids d'un lipide amphiphile ionique non hydrosoluble.

Parmi ceux-ci, on peut notamment citer :

(i) les phospholipides tels que les phospholipides naturels comme la lécithine de soja ou d'oeuf, les phospholipides modifiés par voie chimique ou enzymatique comme la lécithine hydrogénée ou le sel de sodium de l'acide phosphatidique, et les phospholipides de synthèse comme la dipalmitoylphosphatidylcholine,

(ii) les esters phosphoriques d'alcool gras tels que le monocétyl phosphate et ses sels de sodium et de potassium commercialisés sous la dénomination de "Monafax 160®" par la Société Mona, ainsi que le dimyristyl phosphate et ses sels de sodium et de potassium commercialisés sous la dénomination de "Mexoryl SY®" par la Société Chimex,

(iii) les dérivés N-acylés de l'acide glutamique tels que le stéaroyl glutamate de monosodium commercialisé sous la dénomination de "Acylglutamate HS 11®" par la Société Ajinomoto et le mélange cocoyl-alcyl C<sub>14</sub>-C<sub>20</sub> glutamate de monosodium, le radical alcoyle C<sub>14</sub>-C<sub>20</sub> dérivant du suif hydrogéné, commercialisé sous la dénomination de "Acylglutamate GS 11®" par la Société Ajinomoto,

(iv) le cétylsulfate de sodium commercialisé sous la dénomination de "Nikkol SCS®" par la Société Nikko Chemicals,

(v) le cocoyl monoglycéride sulfate de sodium commercialisé sous la dénomination de "Nikkol SGC 80 N®" par la Société Nikko Chemicals, et

(vi) les dérivés d'ammonium quaternaire tels que le chlorure de bényltriméthylammonium, le chlorure de dilauryldiméthylammonium, le chlorure de distéaryldiméthylammonium, le méthylsulfate de 4,5-dihydro 1-méthyl 2-alcoyl C<sub>14</sub>-C<sub>20</sub> 1-(2-alcoyl C<sub>14</sub>-C<sub>20</sub> aminoéthyl)imidazolium, les radicaux alcoyles C<sub>14</sub>-C<sub>20</sub> dérivant du suif hydrogéné, commercialisés sous la dénomination de "Rewoquat W75H®" par la Société Rewo Chemische, le méthylsulfate de dialkylhydroxyéthylméthylammonium dont les radicaux alkyles dérivent du suif, hydrogéné ou non, commercialisés sous la dénomination de "Stepanquat VP 85®" par la Société Stepan et le quaternium-82 commercialisé par la Société Seppic sous la dénomination de "Amonyl DM®".



L'incorporation de ces lipides amphiphiles ioniques non hydrosolubles confère aux particules de gel cubique une charge superficielle entraînant une répulsion électrostatique des particules entre-elles.

Les compositions cosmétiques ou dermatologiques sous forme de dispersion de particules de gel cubique telles que définies précédemment sont obtenues par fragmentation, à l'aide d'un homogénéiseur, d'un gel cubique à base de phytantriol, d'eau, d'au moins un agent tensioactif hydrosoluble à chaîne grasse tel que défini précédemment et éventuellement de lipides amphiphiles ioniques non hydrosolubles tels que définis précédemment et/ou de principes actifs hydrophiles et lipophiles.

Les particules de gel cubique peuvent être obtenues par divers moyens mécaniques appropriés tels que par exemple par un homogénéiseur de type rotor-stator à fort gradient de cisaillement comme le "Virtis", ou par un homogénéiseur haute pression fonctionnant entre 200 et 1.800 bars environ (20 à 180 MPa).

La taille moyenne des particules de la dispersion, telle que définie précédemment, est généralement d'environ 0,05 à 1 µm, et de préférence inférieure ou égale à 0,5 µm. La granulométrie de la dispersion peut en outre être modulée par la nature et la concentration de l'agent tensioactif hydrosoluble à chaîne grasse utilisé.

Il est possible d'incorporer dans les particules de gel cubique des dispersions telles que définies précédemment, divers types de composés actifs. En particulier lesdites particules peuvent contenir un principe actif hydrophile ou un principe actif lipophile.

Bien entendu, grâce à la structure particulière des particules de gel cubique, il est possible d'incorporer dans celles-ci à la fois des principes actifs hydrophiles et des principes actifs lipophiles même si ceux-ci présentent une certaine incompatibilité.

Parmi les différents principes actifs pouvant être incorporés, on peut notamment citer :

1) les agents antioxydants ou anti-radicaux libres tels que :

- les protéines et les enzymes telles que la superoxyde dismutase (SOD), la lactoperoxydase et la lactoferrine,
- les peptides et leurs dérivés tels que la taurine et la carnosine,
- les séquestrants tels que l'acide phytique et les dérivés polyphosphoniques,
- les flavonoïdes tels que la rutine et l' $\alpha$ -glycosyl rutine,
- la chlorophylline,
- l'éthoxyquine,
- la guanosine,
- les tocophérols, notamment les  $\alpha$ ,  $\beta$  ou  $\gamma$  tocophérols et en particulier le d- $\alpha$ -tocophérol commercialisé sous la dénomination de "Covitol F 1300"® par la Société Henkel ainsi que l'acétate de tocophérol,
- le palmitate d'ascorbyle, et
- le  $\beta$ -carotène,

2) les agents hydratants ou humectants tels que :

- l'acide hyaluronique et son sel de sodium,
- le  $\beta$ -glycérophosphate,
- le glycérol, et
- le sorbitol,

3) les filtres UV tels que :

les produits commercialisés sous les dénominations de "Eusolex 232"® par la Société Merck, de "Parsol 1789"® et de "Parsol MCX"® par la Société Givaudan-Roure, de "Mexoryl SX"® par la Société Chimex et de "Uvinul T150"® par la Société BASF,

4) les kératolytiques tels que :

- les enzymes protéolytiques telles que la subtilisine, la trypsine, l' $\alpha$ -chymotrypsine et la papaïne,
- l'acide salicylique et ses dérivés tels que l'acide n-dodécanoyl-5 salicylique, et
- l'acide rétinoïque,

5) les accélérateurs de bronzage tels que :

- la caféine, et

- les dérivés de tyrosine tels que le tyrosinate de glucose et le sel disodique de la N-L-malyl tyrosine,

6) les dépigmentants tels que :

- 5
- l'acide kojique,
  - l'acide glycolique,
  - la vitamine C et notamment l'ascorbyle phosphate de magnésium, et
  - l'arbutine et ses dérivés,

10 7) les colorants naturels tels que :

- les matières colorantes extraites de végétaux comme la chlorophylline et le  $\beta$ -carotène ou extraites d'animaux comme le carmin de cochenille, et
- le caramel,

15

8) les auto-bronzants tels que :

- la dihydroxyacétone, et
- les indoles,

20

9) les liporégulateurs tels que :

- le  $\gamma$ -orizanol,
- l'extrait de *Centella asiatica* contenant de la génine et de l'acide asiatique,
- la caféine, et
- la théophylline,

25

10) les agents anti-vieillessement et anti-rides tels que :

- les hydroxyacides comme l'acide glycolique,
- l'acide n-octanoyl salicylique,
- le rétinol et ses dérivés comme l'acétate, le palmitate et le propionate de rétinol, et
- les rétinoïdes,

30

35 11) les agents anti-inflammatoires et cicatrisants tels que :

- l'acide 18  $\beta$ -glycyrrhétinique et ses sels comme notamment son sel d'ammonium,
- l' $\alpha$ -bisabolol,
- les corticoïdes, et
- l'extrait de *Centella asiatica*,

40

12) les antibactériens et antifongiques tels que :

- le chlorure de benzalkonium,
- la chlorhexidine,
- l'hexétidine, et
- l'hexamidine,

45

13) les insectifuges tels que :

- les diéthyl et diméthyltoluamides,

50

14) les déodorants tels que :

- l'hexachlorophène, et
- le triclosan produit commercialisé sous la dénomination de "Irgasan DP 300"® par la Société Ciba-Geigy,

55

15) les antipelliculaires tels que :

- l'octopirox, et
- les dérivés de pyridinethione tels que ceux commercialisés sous les dénominations de "Omadine"® par la Société Olin,

16) les agents anti-chute des cheveux tels que :

- le nicotinate de méthyle ou d'hexyle, et
- le minoxidil,

17) les colorants capillaires tels que :

- les bases et les coupleurs d'oxydation,
- les colorants directs, et
- les colorants auto-oxydables,

18) les agents réducteurs pour permanentes tels que :

- l'acide thioglycolique,
- la cystéine,
- la cystéamine,
- la N-acétyl cystéine,
- la N-acétyl cystéamine, et
- le thioglycolate de glycérol,

19) les agents conditionneurs pour peau et cheveux tels que :

- les polymères cationiques et les cations.

Les compositions sous forme de dispersion selon l'invention peuvent donc comprendre soit des particules contenant des principes actifs hydrophiles, soit des particules contenant des principes actifs lipophiles, soit des particules contenant à la fois des principes actifs hydrophiles et lipophiles tels que par exemple des filtres UV hydrophiles et lipophiles, ou un mélange de ces différentes particules.

Il est également possible d'incorporer dans la phase aqueuse continue de la dispersion différents composés cosmétiquement ou dermatologiquement acceptables tels que des principes actifs hydrophiles comme des agents hydratants ou additifs conventionnels.

Parmi ces derniers, on peut citer notamment des agents conservateurs, des parfums, des pigments (TiO<sub>2</sub>), des matières colorantes, des charges, des gélifiants, etc.

Les compositions selon l'invention peuvent également comprendre, outre les particules dispersées de gel cubique, des liposomes contenant éventuellement des principes actifs.

La présence de phytantriol dans les compositions selon l'invention leur confère un bon pouvoir hydratant.

La présente invention a donc également pour objet l'utilisation d'une composition telle que définie précédemment pour hydrater la peau par application topique.

La présente invention a en outre pour objet un procédé d'hydratation de la peau comprenant l'application sur la peau d'une composition telle que définie précédemment.

On va maintenant donner à titre d'illustration des exemples de préparation de dispersions aqueuses selon l'invention à usage cosmétique et dermatologique.

**EXEMPLE 1 : Composition cosmétique sous forme d'une dispersion de particules de gel cubique de phytantriol stabilisée par du polysorbate 40.**

A un gel cubique obtenu par mélange de 1 g de phytantriol et de 0,43 g d'eau, on ajoute 18,57 g d'une solution aqueuse contenant 2 % de polysorbate 40 commercialisé sous la dénomination de "Montanox 40 DF"® par la Société Seppic. Le mélange ainsi obtenu est alors prédispersé puis homogénéisé à température ambiante à l'aide d'un homogénéiseur de type "Virtis" à 35000 tr/min pendant 5 minutes, cette agitation étant répétée 4 fois.

La composition sous forme de dispersion ainsi obtenue est homogène et stable. Conservée entre 4°C et 45°C pendant 2 mois, elle ne présente en effet ni variation de couleur, ni d'odeur, ni l'apparition de cristaux.

La taille moyenne des particules, mesurée à l'aide d'un granulomètre laser CBI 90 de la Société Brookhaven Instruments Corporation, est environ de 0,48  $\mu\text{m}$ .

Appliquée sur la peau, la composition sous forme de dispersion ainsi obtenue s'étale facilement et présente des qualités sensorielles satisfaisantes ainsi qu'un bon pouvoir hydratant.

5

#### Evaluation de l'effet hydratant du phytantriol

On a évalué l'effet hydratant du phytantriol selon la méthode décrite dans "Impedance methods for studying skin moisturization", J.L. Lévêque et al., Journ. Soc. Cosmet. Chem., 34, 419-428, Dec. 1983.

10

Selon cette méthode, l'augmentation de la teneur en eau de la peau est corrélée à une augmentation de la conductance électrique de celle-ci et permet donc une mesure indirecte de l'hydratation de la peau.

On applique sur les avant-bras de 12 personnes présentant des peaux dites "sèches", l'une des compositions suivantes à raison de 2mg/cm<sup>2</sup> :

15

#### Composition A (selon l'invention) :

Composition de l'exemple 1, c'est-à-dire contenant 5 % en poids de phytantriol et 1,7 % en poids de polysorbate 40 par rapport au poids total de la composition,

20

#### Composition B (comparatif) :

Dispersion aqueuse de particules de gel cubique préparée selon le mode opératoire décrit dans la demande de brevet WO-93.06921, contenant 5 % de monooléine et 1,7 % d'un polymère bloc amphiphile commercialisé sous la dénomination de "Pluronic F127"® par la Société BASF, les pourcentages étant exprimés en poids par rapport au poids total de la composition,

25

#### Composition C (comparatif) :

Solution aqueuse contenant 1,7 % en poids de polysorbate 40 par rapport au poids total de la composition.

30

Une heure après l'application, on mesure la conductance électrique à haute fréquence (10 MHz) à l'aide d'un appareil de type "Dermodiag" selon le principe décrit dans BF 73.10935 et BF 75.18905.

Les résultats sont exprimés en variation d'hydratation par rapport à la peau nue et sont présentés dans le tableau suivant :

35

| Composition                                     | A          | B          | C          | Peau nue    |
|---|------------|------------|------------|-------------|
| Variation d'hydratation après 1 h d'application | 14 $\pm$ 7 | 6 $\pm$ 4* | 3 $\pm$ 6* | -1 $\pm$ 4* |

40

\*Valeurs qui ne sont pas significativement différentes selon le test statistique intitulé "Analyse des Variances" ou test ANOVA

45

Il apparaît ainsi que seule la composition A sous forme d'une dispersion de particules de gel cubique de phytantriol et de polysorbate 40 présente un effet hydratant sur la peau, effet qui ne peut être obtenu à l'aide des compositions B et C telles que définies ci-dessus. Dans la mesure où aucun effet hydratant n'est observé après application de la composition C, l'effet hydratant observé après application de la composition A résulte bien de la présence du phytantriol.

50

#### EXEMPLE 2 : Composition cosmétique sous forme d'une dispersion de particules de gel cubique à base de phytantriol et d'une lécithine stabilisée par du polysorbate 40.

55

A un gel cubique obtenu par mélange de 0,3 g d'eau et de 0,7 g d'un mélange en un rapport de 70/30 en poids de phytantriol et d'une lécithine commercialisée sous la dénomination de "Epikuron 145 V"® par la Société Lucas Meyer, on ajoute 19 g d'une solution aqueuse contenant 1 % de polysorbate 40. Le mélange est alors homogénéisé à température ambiante à l'aide d'un homogénéiseur de type "Heidolph" (Diap 600) muni

d'une tête de dispersion 18 G, à 25000 tr/min pendant 15 minutes.

La composition ainsi obtenue est homogène et stable.

La taille moyenne des particules est d'environ 0,17 µm.

5 **EXEMPLE 3 : Composition cosmétique sous forme d'une dispersion de particules de gel cubique de phytantriol contenant 0,05 % de superoxyde dismutase (SOD) stabilisée par du polyglycéryl-10 laurate.**

10 A 1 g de gel cubique obtenu par mélange à température ambiante de 0,7 g de phytantriol et de 0,3 g d'une solution aqueuse contenant 10 mg de SOD, on ajoute après équilibre 19 g d'une solution aqueuse contenant 2 % de polyglycéryl-10 laurate commercialisé sous la dénomination de "Decaglyn 1-L"® par la Société Nikko Chemicals. Le mélange ainsi obtenu est homogénéisé à température ambiante à l'aide d'un homogénéiseur haute pression de type "Soavi" par 4 passages à 600 bars.

15 La composition ainsi obtenue est homogène et stable. Appliquée sur la peau, elle confère un effet protecteur contre les agressions radicalaires qui accélèrent le vieillissement de la peau. Cette composition possède donc un excellent effet anti-vieillessement.

La taille moyenne des particules est d'environ 0,14 µm.

20 **EXEMPLE 4 : Composition cosmétique sous forme d'une dispersion aqueuse de particules de gel cubique de phytantriol contenant du d-α-tocophérol et de la superoxyde dismutase (SOD) stabilisée par du polysorbate 40.**

25 A un gel cubique obtenu par mélange de 0,7 g d'un mélange de phytantriol et d'α-tocophérol (97/3) et de 0,3 g d'une solution aqueuse contenant 10 mg de SOD, on ajoute à température ambiante, 19 g d'une solution aqueuse contenant 1 % de polysorbate 40. Le mélange ainsi obtenu est homogénéisé à température ambiante à l'aide d'un homogénéiseur de type "Heidolph" (Diax 600) muni d'une tête de dispersion 18G, à 25000 tr/min pendant 15 minutes. La composition obtenue est stable et homogène et contient à la fois des agents anti-radicaux libres de type hydrophile et lipophile.

La taille moyenne des particules de la composition est d'environ 0,26 µm.

30 **EXEMPLE 5 : Composition cosmétique sous forme d'une dispersion de particules de gel cubique de phytantriol contenant du "Parsol MCX"® et du "Mexoryl SX"® stabilisée par du polysorbate 40.**

35 A 1 g du gel cubique obtenu par mélange de 7 g d'un mélange en un rapport de 97/3 en poids de phytantriol et d'un filtre solaire lipophile commercialisé sous la dénomination de "Parsol MCX"® par la Société Givaudan-Roure et de 3 g d'une solution aqueuse contenant 0,455 g d'un filtre solaire hydrophile commercialisé sous la dénomination de "Mexoryl SX"® par la Société Chimex, on ajoute 19 g d'une solution aqueuse contenant 1 % de polysorbate 40. Le mélange est homogénéisé à température ambiante à l'aide d'un homogénéiseur de type "Heidolph" (Diax 600) muni d'une tête de dispersion 18G à 25000 tr/min pendant 15 minutes.

40 La composition ainsi obtenue est stable et homogène comprenant une association de filtres solaires couvrant un large spectre de radiations et constitue donc un bon produit anti-solaire.

La taille moyenne des particules du gel cubique est d'environ 0,25 µm.

45 **EXEMPLE 6 : Composition cosmétique sous forme d'une dispersion de particules de gel cubique de phytantriol et de monocétylphosphate contenant de l'éthoxyquine, de la lactoperoxydase et de la lactoferrine, stabilisée par du polysorbate 40**

A 7,1 g du gel cubique obtenu par mélange des composés suivants :

- Phytantriol 4,85 g
- Monocétyl phosphate commercialisé sous la dénomination de "Monofax 160"® par la Société Mona 0,1 g
- Ethoxyquine commercialisée sous la dénomination de "Raluquin"® par la Société Raschig 0,05 g
- Solution aqueuse contenant 0,05 g de lactoperoxydase et 0,04 g de lactoferrine commercialisées par la Société Bioserae 2,1 g

55 on ajoute après équilibre, à température ambiante, 92,9 g d'une solution aqueuse contenant 1,4g de polysorbate 40 et 0,0125 g de soude.

Le mélange obtenu est homogénéisé à température ambiante à l'aide d'un homogénéiseur de type "Virtis" à 35000 tr/min pendant 3 minutes, cette agitation étant répétée 2 fois.

La composition ainsi obtenue est homogène et stable et constitue un excellent produit anti-vieillessement.  
La taille moyenne des particules est d'environ 0,20 µm.

## 5 R v ndications

1. Composition cosmétique ou dermatologique, à usage topique, sous forme d'une dispersion, aqueuse et stable, de particules de gel cubique, caractérisée par le fait qu'elle comprend :
  - (a) de 0,1 à 15 % en poids de 3,7,11,15-tétraméthyl 1,2,3-hexadecanetriol ou phytantriol par rapport au poids total de la composition, et
  - (b) de 0,1 à 3 % en poids d'un agent dispersant et stabilisant par rapport au poids total de la composition, ledit agent étant choisi parmi les agents tensioactifs hydrosolubles à température ambiante, contenant une chaîne grasse, saturée ou insaturée, linéaire ou ramifiée, ayant de 8 à 22 atomes de carbone.
2. Composition selon la revendication 1, caractérisée par le fait que la proportion en phytantriol est comprise entre 0,5 et 10 % en poids par rapport au poids total de la composition.
3. Composition selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisée par le fait que le rapport en poids entre le phytantriol et ledit agent dispersant et stabilisant est compris entre 1 et 200.
4. Composition selon la revendication 1 ou 2, caractérisée par le fait que le rapport en poids entre le phytantriol et ledit agent dispersant et stabilisant est compris entre 2 et 50.
5. Composition selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisée par le fait que ledit agent stabilisant est choisi parmi :
  - (1) les alkyl ou alcényl éthers ou esters de polyol,
  - (2) les amino-acides N-acylés et leurs dérivés et les peptides N-acylés par un radical alkyle ou alcényle, et leurs sels,
  - (3) les alkyl ou alcényl éthers ou esters sulfates, leurs dérivés et leurs sels,
  - (4) les alkyl ou alcényl éthers ou esters gras polyoxyéthylénés,
  - (5) les acides alkyl ou alcényl carboxyliques polyoxyéthylénés et leurs sels,
  - (6) les N-alkyl ou alcényl bétaïnes,
  - (7) les alkyl ou alcényl triméthylammonium et leurs sels, et
  - (8) leurs mélanges.
6. Composition selon la revendication 5, caractérisée par le fait que lesdits alkyl ou alcényl éthers ou esters de polyol sont choisis parmi les alkyl ou alcényl esters de sorbitan polyoxyéthylénés par au moins 20 motifs d'oxyde d'éthylène, les alkyl ou alcényl esters de polyglycérol comportant au moins 10 motifs dérivés du glycérol, oxyéthylénés ou non, et les alkyl ou alcényl éthers ou esters de mono ou polysaccharides.
7. Composition selon la revendication 6, caractérisée par le fait que lesdits alkyl ou alcényl éthers ou esters de polyol sont choisis parmi le palmitate de sorbitan 20 OE, le laurate de sorbitan 20 OE, le polyglycéryl-10 laurate, les monoesters en 1- et 6- du D fructose, du décylglucose et du décylpolyglucose.
8. Composition selon la revendication 5, caractérisée par le fait que lesdits amino-acides N-acylés et leurs dérivés et lesdits peptides N-acylés et leurs sels sont choisis parmi les glutamates N-acylés, les lysines N-acylées, les aminopropionates N-acylés, les sarcosinates N-acylés, et tout ou partie du collagène N-acylé ou de la kératine N-acylée.
9. Composition selon la revendication 8, caractérisée par le fait que lesdits amino-acides N-acylés et leurs dérivés et lesdits peptides N-acylés et leurs sels sont choisis parmi le cocoyl glutamate de monosodium, le lauroyl glutamate de monosodium, l'alcoyl C<sub>14</sub>-C<sub>20</sub> glutamate de disodium, le radical alcoyle dérivant du suif hydrogéné, la lauroyl lysine, la lauroyl sarcosinate de sodium, le myristoyl sarcosinate de sodium, le palmitoyl sarcosinate de sodium, la lauroyl collagène de sodium et la palmitoyl kératine.
10. Composition selon la revendication 5, caractérisée par le fait que lesdits sels d'alkyl ou alcényl éthers ou esters sulfate sont choisis parmi le lauryléther sulfate de sodium et le cocoyl iséthionate de sodium.

11. Composition selon la revendication 5, caractérisée par le fait que lesdits alkyl ou alcényl esters ou éthers gras polyoxyéthylénés comportent au moins 20 motifs d'oxyde d'éthylène.
- 5 12. Composition selon la revendication 11, caractérisée par le fait que lesdits alkyl ou alcényl esters ou éthers gras polyoxyéthylénés sont choisis parmi le PEG-20 stéarat, le laureth-23, l'oleth-20 et le PEG-25 phytostérol.
13. Composition selon la revendication 5, caractérisée par le fait que lesdits acides alkyl ou alcényl carboxyliques polyoxyéthylénés et leurs sels comportent au moins 10 motifs d'oxyde d'éthylène.
- 10 14. Composition selon la revendication 13, caractérisée par le fait que lesdits acides alkyl ou alcényl carboxyliques polyoxyéthylénés sont choisis parmi l'acide laureth-10 carboxylique et l'acide oleth-10 carboxylique.
- 15 15. Composition selon la revendication 5, caractérisée par le fait que lesdites N-alkyl ou alcényl bétaines sont choisies parmi la lauryl amidopropylbétaine et l'oléyl amidopropylbétaine.
16. Composition selon la revendication 5, caractérisée par le fait que lesdits sels d'alkyl ou alcényl triméthylammonium sont choisis parmi le chlorure de cocoyltriméthylammonium et le bromure de cétyltriméthylammonium.
- 20 17. Composition selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisée par le fait que lesdites particules de gel cubique contiennent en outre de 0,0005 % à 5 % en poids d'au moins un lipide amphiphile ionique non hydrosoluble par rapport au poids total de la composition.
- 25 18. Composition selon la revendication 17, caractérisée par le fait que la proportion en lipide amphiphile ionique non hydrosoluble est de 0,001 % à 2 % en poids par rapport au poids total de la composition.
19. Composition selon l'une quelconque des revendications 17 et 18, caractérisée par le fait que ledit lipide amphiphile ionique non hydrosoluble est choisi parmi :
  - (i) les phospholipides,
  - (ii) les esters phosphoriques d'alcool gras,
  - (iii) les dérivés N-acylés de l'acide glutamique non hydrosolubles,
  - (iv) le cétylsulfate de sodium,
  - 35 (v) le cocoyl monoglycérade sulfate de sodium, et
  - (vi) les dérivés d'ammonium quaternaire non hydrosolubles.
20. Composition selon la revendication 19, caractérisée par le fait que ledit phospholipide est choisi parmi la lécithine de soja, la lécithine d'oeuf, la lécithine hydrogénée, le sel de sodium de l'acide phosphatidique et la dipalmitoylphosphatidylcholine.
- 40 21. Composition selon la revendication 19, caractérisée par le fait que ledit ester phosphorique d'alcool gras est choisi parmi le monocétyl phosphate et le dimyristyl phosphate et leurs sels de sodium et de potassium.
- 45 22. Composition selon la revendication 19, caractérisée par le fait que ledit dérivé N-acylé de l'acide glutamique non hydrosoluble est choisi parmi le stéroyl glutamate de monosodium et le mélange de cocoyl-alcoyl C<sub>14</sub>-C<sub>20</sub> glutamate de monosodium, le radical alcoyle C<sub>14</sub>-C<sub>20</sub> dérivant du suif hydrogéné.
- 50 23. Composition selon la revendication 19, caractérisée par le fait que ledit dérivé d'ammonium quaternaire non hydrosoluble est choisi parmi le chlorure de bényltriméthylammonium, le chlorure de dilauryldiméthylammonium, le chlorure de distéaryldiméthylammonium, le méthylsulfate de 4,5-dihydro 1-méthyl 2-alcoyl C<sub>14</sub>-C<sub>20</sub> 1-(2-alcoyl C<sub>14</sub>-C<sub>20</sub> aminoéthyl) imidazolium dont les radicaux alcoyles C<sub>14</sub>-C<sub>20</sub> dérivent du suif hydrogéné, le méthylsulfate de dialkylhydroxyéthylméthylammonium dont les radicaux alkyles dérivent du suif, hydrogéné ou non, et le quaternium-82.
- 55 24. Composition selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisée par le fait que lesdites particules ont une taille moyenne d'environ 0,05 µm à 1 µm.

25. Composition selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisée par le fait que lesdites particules ont une taille moyenne inférieure ou égale à 0,5 µm.
- 5 26. Composition selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisée par le fait que lesdites particules contiennent au moins un principe actif hydrophile.
27. Composition selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisée par le fait que lesdites particules contiennent au moins un principe actif lipophile.
- 10 28. Composition selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisée par le fait que lesdites particules contiennent à la fois au moins un principe actif hydrophile et au moins un principe actif lipophile.
- 15 29. Composition selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisée par le fait qu'elle contient en outre dans la phase aqueuse au moins un composé cosmétiquement ou dermatologiquement acceptable choisi parmi un principe actif hydrophile, un agent conservateur, un parfum, un pigment, une matière colorante, une charge et un gélifiant.
30. Composition selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisée par le fait qu'elle comprend en outre des liposomes.
- 20 31. Utilisation d'une composition telle que définie selon l'une quelconque des revendications précédentes pour hydrater la peau par application topique.
- 25 32. Procédé d'hydratation de la peau, caractérisé par le fait qu'il consiste à appliquer sur la peau une composition telle que définie selon l'une quelconque des revendications 1 à 30.

30

35

40

45

50

55





Office européen  
des brevets

# RAPPORT DE RECHERCHE EUROPEENNE

Numéro de la demande  
EP 95 40 1325

| DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS   |   |   |   |
|---|---|---|---|
| Catégorie   | Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes   | Revendication concernée                               | CLASSEMENT DE LA DEMANDE (Int.Cl.6)       |
| D,A   | WO,A,93 06921 (GS BIOCHEM AB) 15 Avr11 1993<br>---  |   | A61K7/00<br>A61K7/48                      |
| D,A   | WO,A,84 02076 (FLUIDCARBON INTERNATIONAL AB) 7 Juin 1984<br>---   |   |   |
| D,A   | DATABASE WPI<br>Week 9216<br>Derwent Publications Ltd., London, GB;<br>AN 92-127237<br>& JP,A,04 069 316 (KURARAY) , 4 Mars 1992<br>* abrégé *<br>----- |   |   |
|   |   |   | DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHES (Int.Cl.6) |
|   |   |   | A61K                                      |
| Le présent rapport a été établi pour toutes les revendications  |   |   |   |
| Lieu de la recherche<br>LA HAYE   |   | Date d'achèvement de la recherche<br>5 Septembre 1995 | Examineur<br>Klaver, T                    |
| <p><b>CATEGORIE DES DOCUMENTS CITES</b></p> <p>X : particulièrement pertinent à lui seul<br/>Y : particulièrement pertinent en combinaison avec un autre document de la même catégorie<br/>A : arrière-plan technologique<br/>O : divulgation non-écrite<br/>P : document intercalaire</p> <p>T : théorie ou principe à la base de l'invention<br/>E : document de brevet antérieur, mais publié à la date de dépôt ou après cette date<br/>D : cité dans la demande<br/>L : cité pour d'autres raisons<br/>A : membre de la même famille, document correspondant</p> |   |   |   |

EPO FORM 1503 (12.92) (P04-C02)

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**